
原 著

胎児性アルコール症候群の成長・発達におよぼす
豊環境の影響に関する実験的研究

佐 藤 益 子* 山 野 恒 一**

Effects of Rich Environment on Growth and Development
in Experimental Fetal Alcohol Syndrome

Masuko Sato, M. D.

(Child Health, Dept. of Paidology, Kyoto Women's University)

Tunekazu Yamano, M. D.

(Dept. of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Osaka City University)

SUMMARY

Objective: To clarify effects of rich environment on growth and development in experimental fetal alcohol syndrome.

Material and Methods: Jcl-ICR mice whose mothers were injected with 5 g/kg of 30% ethanol intraperitoneally on the 9th day of pregnancy (AL gr.) were compared with equivalent distilled water groups (C gr.). After weaning, each group were divided in rich environment namely, group- housing with play instruments (ALR gr. and CR gr.) and standard environment (ALS gr. and CS gr.). Growth and development including motor reflex, open-field test and radial maze learning were followed and compared between each group. Brains were examined histologically at 5 hours after the injection of ethanol by electron microscope and myelinogenesis on the 60th postnatal days by Klüver-Barrera method were compared between each group.

Results: 1) On the 9th day of pregnancy, electron-lucent vacuoles of mitochondrias in the matrix cells of the AL gr. fetuses were demonstrated by the electron microscope. Brain myelination was statistically less than that of C gr. at 40 and 60 days of age.

2) Growth and motor reflexes during 0-20th postnatal days in AL gr. mice were less than those in C gr. mice. 3) In the open-field test, the means of crossing number in outer layer, rearing and grooming numbers at 40 days of age in ALR gr. were higher than those of ALS gr.. However, environmental effects in AL gr. at the 40 days of age were disappeared at the 60 days of age. 4) In the radial maze, the mean number of correct choices of ALR gr. were higher than that of CR gr. CS gr. and ALS gr. with significant differences.

Conclusion: Effects of rich environment on behavioral development were clarified by the use of several parameters in AL gr..

I 研究目的

1973年、Jones は慢性アルコール中毒の母親から生まれた子どもに、特異な顔貌、精神運動発達遅滞、奇形などが見られることを指摘し、胎児性アルコール症候群 (Fetal Alcohol Syndrome: 以下 FAS と略す) として報告した。以来、ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) などの行動異常との関連が報告され (Mothes), マウス、ラットへの少量のエタノール投与は、移動性多動の研究モデルとされている (Erickson)。2000年 Gibson らは、モルモット妊娠中のエタノール投与により、幼若期の多動および海馬 CA1 の錐体細胞数の低下を報告している。著者らは、マウスの神経母細胞が産生される胎生 9 日目では、5 g/kg のエタノール投与においても神経細胞産生障害と生後の成長・発達障害を報告したが (Sato, 1993), 本研究ではこれらの障害が豊環境により回復するかどうかを検討した。

II 研究対象と方法

1. 研究対象

日本クレアより購入した Jcl-ICR 系白色マウス 雄 1 匹対雌 3 匹の割合で交配させた妊娠 9 日目のマウス 8 匹を 2 群に分け、アルコール (AL) 群 4 匹に 30% エタノール 5 g/kg を、対照 (C) 群 4 匹には蒸留水の同量を腹腔内投与し、死産を除く出産仔 64 匹を用いた。

2. 脳の組織学的検索

胎生 9 日目アルコール投与 5 時間後の胎児脳をトリジン青染色および電子顕微鏡により検索した。脳の髄鞘形成は、日齢 40・60 に、Klüver-varrera 染色標本より乳頭視床路の 41・43・45 セクション (Sidman) における直径を計測し、群間の比較検定を行った。

* 京都女子大学教授 (児童保健学)

Satoh masuko

* 大阪市立大学大学院教授 (発達小児科学)

yamano tune-kazu

3. 出産および乳仔期の成長・発達評価

平均出産仔数、出生時より離乳時までの体重・身長 (尾長) を測定し、AL 群・C 群の比較検定を行なった。運動発達には、直立反射、把握反射、回旋反射、直進反射、立ち直り反射を評価し、各完成日について群間を比較した。

4. 飼育環境設定

離乳後に各 AL 群群をさらに標準環境 (S) 群と豊環境 (R) 群に 2 分した。豊環境用ケージでは、1 ケージ 6～7 匹の group-housing とし、図 1・2 に示すように、遊具類 (平行棒、滑り台、はしご、5 個の筒、三角鈴など) の組み合わせを毎日取り替え、日齢 40 および 60 まで設定飼育した。

5. 環境による身体発育への影響

4 群すなわち ALS 群、ALR 群、CS 群、CR 群について、日齢 40 までの雄尾長を比較検定した。

6. open-field テスト

4 群すなわち ALS 群、ALR 群、CS 群、CR 群について、日齢 40・60 に、open-field テストを行った。open-field テストは、第 31 回日本先天異常学会における共同研究企画 (Sato 表 1・図 3) により行った。

表 1 マウスの Open-field Test
円形装置実験条件

円形装置	直径 50cm、19 区画、黒色塩ビ製
動物系統	Jcl-ICR
実施者数	3 名
実施場所	暗室
実施時間	13:00～18:00
照度	500 LUX
背景音	騒: 80 db 静: 70 db
実施室温	24±1℃
実施湿度	55±5%
ホームケージ	W150 D180 H150 (mm)
昼夜リズム	12 時間 (7:00 a.m. 7:00 p.m.)

図1 豊環境用ケージ 遊具組み合わせ例
(平行棒、すべり台、5つの筒)

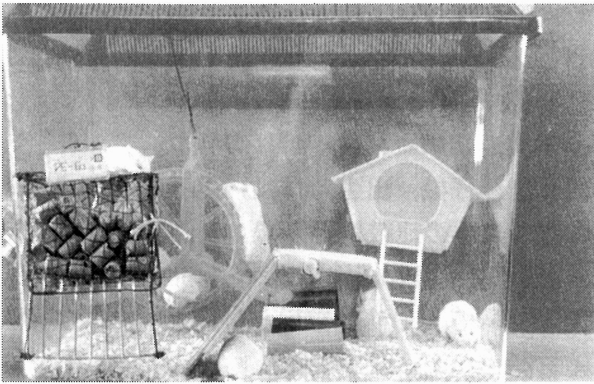


図2 豊環境用ケージ 遊具組み合わせ例
(三角鈴、鏡、5つの筒)

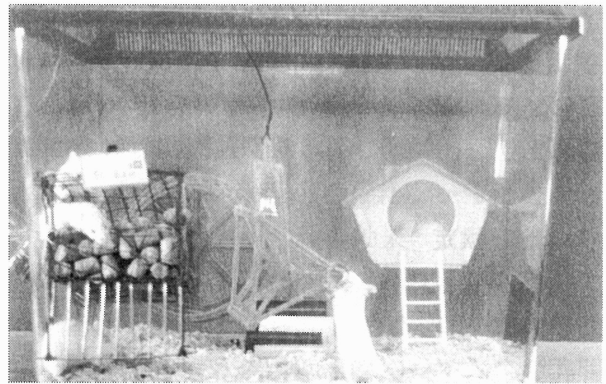


図3 open-field テスト装置

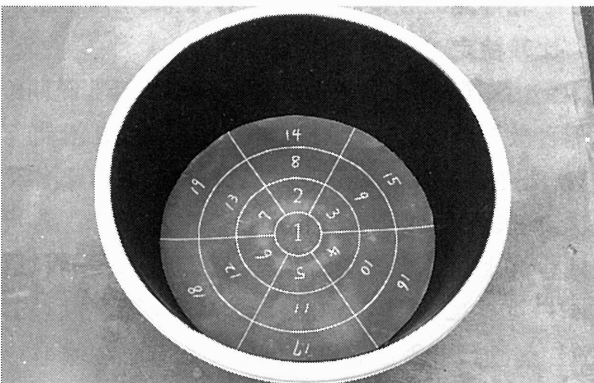


図4 放射状迷路学習装置

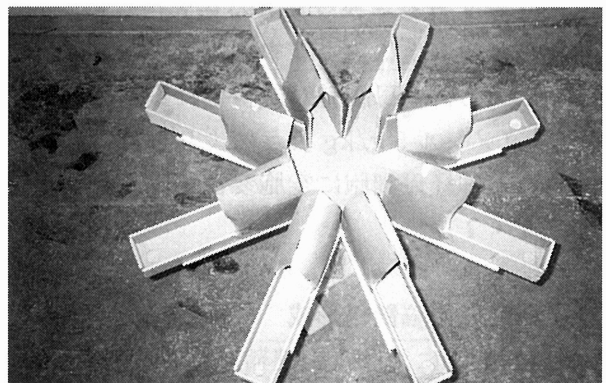


図5 妊娠9日目エタノール5g/kg投与による神経管(矢印)

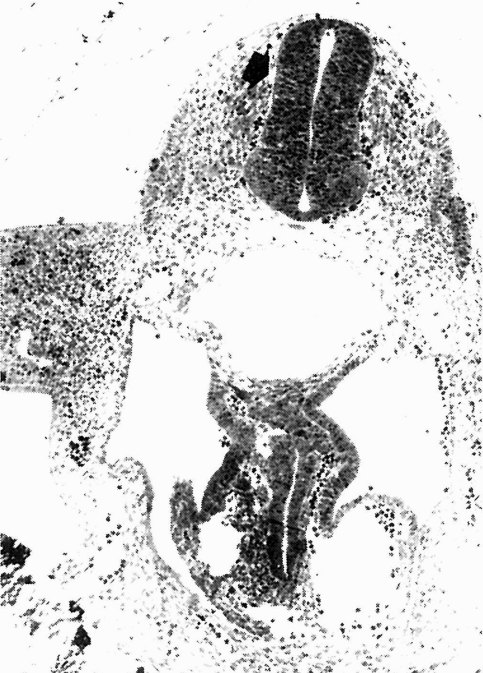


図6 神経管、細胞質に空胞が見られる。

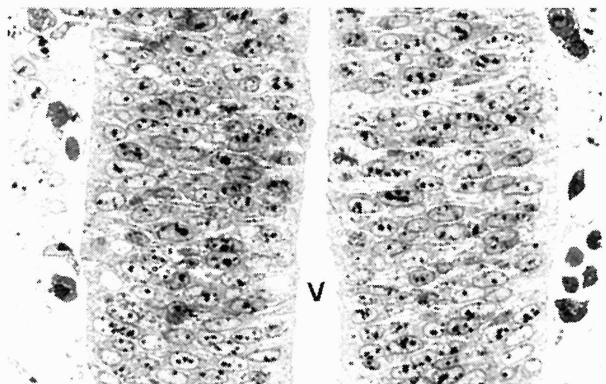
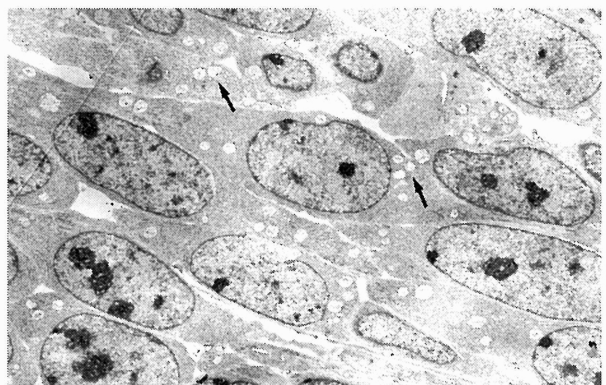


図7 妊娠9日目エタノール5g/kg投与により、マトリックス細胞(神経母細胞)のミトコンドリアに空胞がみられる。



7. 放射状迷路学習テスト

学習テストは図4に示す装置を用い、8アームの先端に置かれたペレット（飼料）を正しく選択する回数（30試行中の正選択数）、選択回数、走行時間、走行距離を計測した（Olton, Omoto）。

8. 比較検定

各群の比較には、SPSSのt検定を用いた。

III 結果

1 妊娠9日目エタノール5 g/kg投与が子の神経細胞産生におよぼす影響

マウスの神経母細胞が産生される胎生9日目に、エタノール5 g/kg投与により神経管を形成している神経母細胞に空胞変性がみられた（図5・6・7）。

2 成熟時の脳髄鞘形成

日齢40・60における脳髄鞘形成について、乳頭視床路のAL群、C群同一セクション（Sidman

のアトラス41・43・45セクション）における太さ： $\frac{1}{2}$ （縦径＋横径）を計測し、平均値の比較検定を行った。結果は表2の通り、日齢40の43セクションを除くすべてにおいて、AL群はC群より有意に低形成であった。

2 出産仔数、出生時体重・尾長におけるAL群、C群の比較検定

AL群とC群の平均出産仔数、出生時体重・尾長について、t検定を行ったが、いずれも有意差を認めなかった（表3）。

3 乳仔期の成長・発達におけるAL群、C群の比較検定

生後発育への影響を検討するため、乳仔期の哺育数を調整した（AL群： 12.6 ± 1.1 、C群： 11.8 ± 2.6 有意差なし）。乳仔期における体重発育は、図8のように6日以後20日まで、AL群はC群より有意に低値であった。身長発育は図9のように日齢6－8および15以後を除いてAL群はC群より有意に低値であった。

また、乳仔期における運動反射の発達をAL

表2 各セクションにおける乳頭視床路の太さの平均値の比較

（単位＝ μm ）

	41 sec.		43 sec.		45 sec.	
	生後40日目	生後60日目	生後40日目	生後60日目	生後40日目	生後60日目
AL 群	1.30 ± 0.15 n = 247	1.37 ± 0.24 n = 378	1.36 ± 0.22 n = 407	1.33 ± 0.26 n = 423	1.41 ± 0.32 n = 140	1.31 ± 0.27 n = 181
t 検定	t = 4.04 P < 0.005	t = 3.41 P < 0.005	t = 0.59 N.S.	t = 3.26 P < 0.005	t = 4.05 P < 0.005	t = 8.20 P < 0.005
C 群	1.37 ± 0.18 n = 180	1.42 ± 0.17 n = 400	1.36 ± 0.16 n = 386	1.38 ± 0.13 n = 385	1.62 ± 0.41 n = 73	1.62 ± 0.36 n = 98

表3 AL群・C群における出産仔数、出生体重、出生尾長平均値の比較検定

（平均値 ± 標準偏差）

	出産仔数	出生体重 (gr)	出生尾長 (cm)
AL 群	13.4 ± 3.0 (n = 5)	1.6 ± 0.2 (n = 30)	1.2 ± 0.1 (n = 30)
C 群	13.2 ± 3.3 (n = 5)	1.6 ± 0.1 (n = 29)	1.2 ± 0.1 (n = 29)

出産仔数、出生体重、出生尾長全てにおいてAL群、C群間に有意差なし

群, C群間で比較した結果, 直立反射, 把握反射, 回旋反射, 直進反射, 立ち直り反射のすべて完成日において, AL群はC群より有意に遅延していた(表4)。

4 AL群, C群における発育への環境効果

AL群, C群ともに, 離乳後も標準環境のALS群, CS群と, 豊環境のALR群, CR群にそれぞれ2分し, 日齢26より40までの体重・身長発育をこれら4群間で比較検定した。体重は4群間に有意差を認めず, 身長では図10に示すように, 離乳直後より日齢40までCR群はALR群, ALS群のいずれとも有意に高かった。

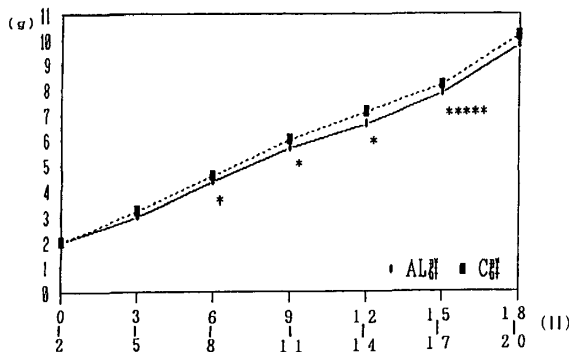
4 AL群, C群における行動発達への環境効果

日齢40および60において, OFテストの移動区画数, 後肢立ち, グルーミング, 排便/排尿の回数および潜時について, 各群の平均値を比較検定した(表5・6)。

1) 移動区画数

移動区画数は, 日齢40の外周移動区画数では,

図8 AL群とC群の体重発育比較(日齢1-20)



CR群とCS群の間に有意差なく, ALR群ではALS群に比べ有意に高値となった($p < 0.046$)ことより, 外周探索行動への環境効果は, C群にはなくAL群に認められることが明らかにされた。一方, 内周移動区画数では, CR群がCS群より有意に高値であり($p < 0.0001$), ALR群とALS群間に有意差が見られなかったことより, 内周探索行動への環境効果は, C群には見られ, AL群には認められないことが明らかにされた。しかしながら, 日齢60では, 内周移動区画数のCR・ALS群間を除く, すべての群間

図9 AL群とC群の身長発育比較(日齢1-20)

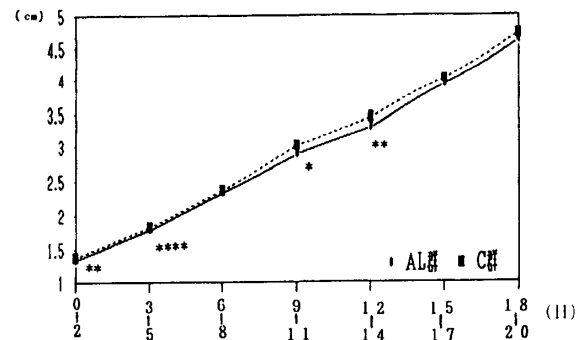


図10 CR, CS, ALS, ALR群の身長発育比較(日齢26-40)

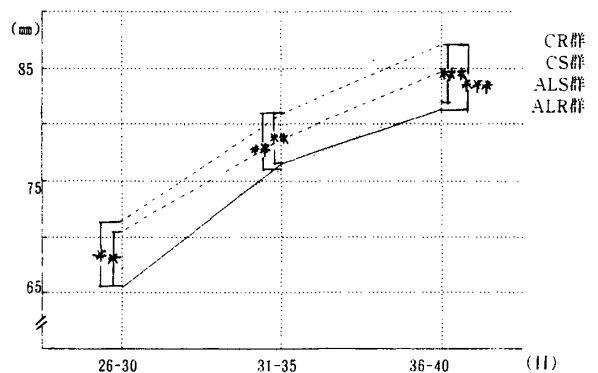


表4 乳仔期における反射完成日齢の群比較

(平均値 ± 標準偏差)					
	直立反射	把握反射	回旋反射	直進反射	立ち直り反射
AL 群	7.4 ± 2.2 (n=24)	4.5 ± 2.7 (n=24)	10.8 ± 3.3 (n=24)	9.8 ± 3.0 (n=24)	11.3 ± 22.6 (n=24)
t 検定	P<0.000	P<0.000	P<0.000	P<0.009	P<0.000
C 群	4.2 ± 1.8 (n=45)	1.7 ± 0.8 (n=45)	7.4 ± 2.4 (n=45)	7.9 ± 1.4 (n=45)	9.1 ± 2.2 (n=45)

差は消失した。

2) 後肢立ち

後肢立ちの回数では、日齢40にはCR群がCS群より増加の傾向はあるが ($p<0.053$), ALR群はALS群より有意に増加しており ($p<0.031$), AL群の後肢立ちへの環境効果が、明らかにされた。しかしながら、日齢60ではすべての群間差は消失した(表5)。

3) グルーミング

グルーミングの回数は、日齢40ではALR群がALS群より有意に増加しており ($p<0.05$), CR群と差がないことより、AL群へのグルーミング行動への環境効果が明らかにされた。しかしながら、日齢60ではすべての群間差は消失した。

4) 潜時および排便/排尿の回数

潜時はALS群とCS群の間に有意差なく、日齢60での比較検討では、CR群がCS群に比べ有意に短く ($p<0.011$), ALS群はCR群に比べると有意に長かった ($p<0.02$) ことより、環境効果はC群には日齢60に認められたが、AL群では見られないことが明らかにされた。

また、排便/排尿の回数は、日齢40でCS群がALS群に比べ有意に高かった ($p<0.047$)他には有意差を認めなかった。

5 放射状迷路学習テストにおよぼす胎生期アルコール障害の環境リハビリ効果

放射状迷路学習における正選択数、選択回数、走行時間、走行距離のALR, ALS, CS群の比較は、図11に示すとおり正選択数の7-9試行を除いて、ALR群は他のすべての群より多

表5 open-field における行動の群間比較 (日齢40)

(平均値 ± 標準偏差)

	CS群 (n=16)	ALS群 (n=18)	ALR群 (n=25)	CR群 (n=29)	t 検定
外周移動区画数	56.0 ± 23.7	41.9 ± 19.1 ^{a)}	59.8 ± 25.6 ^{b)}	56.5 ± 17.2	a)-b): $p<0.046$
内周移動区画数	36.1 ± 15.1 ^{c)}	27.7 ± 26.5 ^{d)}	41.5 ± 20.8	48.3 ± 18.8 ^{e)}	c)-e): $p<0.035$ d)-e): $p<0.0001$
後肢立ち (回数)	26.7 ± 17.9 ^{e)}	17.3 ± 13.6 ^{f)}	27.8 ± 16.3 ^{g)}	36.2 ± 18.8 ^{h)}	e)-f): $p<0.047$ f)-g): $p<0.031$ f)-h): $p<0.000$ e)-h): $p<0.053$
グルーミング	2.0 ± 1.4	1.3 ± 1.4 ⁱ⁾	2.4 ± 1.9 ^{j)}	2.4 ± 2.3	i)-j): $p<0.05$
排便/排尿 (回数)	2.3 ± 1.6 ^{k)}	2.1 ± 2.1 ^{l)}	1.7 ± 1.6	2.8 ± 2.2	k)-l): $p<0.046$
潜時 (秒)	4.9 ± 7.8	7.4 ± 5.8 ^{m)}	5.5 ± 5.1	4.4 ± 3.6 ⁿ⁾	m)-n): $p<0.032$

表6 open-field における行動の群間比較 (日齢60)

(平均値 ± 標準偏差)

	CS群 (n=15)	ALS群 (n=13)	ALR群 (n=16)	CR群 (n=20)	t 検定
外周移動区画数	44.3 ± 15.0	44.8 ± 15.1	48.4 ± 27.9	48.9 ± 18.4	
内周移動区画数	35.4 ± 20.1	27.4 ± 14.6 ^{a)}	24.1 ± 14.7	51.2 ± 35.0 ^{b)}	a)-b): $p<0.027$
後肢立ち (回数)	17.3 ± 15.3	18.8 ± 15.0	13.7 ± 7.8	15.5 ± 10.0	
グルーミング	2.3 ± 1.6	2.2 ± 2.6	2.6 ± 4.0	2.5 ± 2.6	
排便/排尿	1.9 ± 1.3	2.6 ± 1.9	1.3 ± 1.4	2.6 ± 1.9	
潜時 (秒)	4.9 ± 3.3 ^{a)}	4.9 ± 3.7 ^{b)}	6.0 ± 4.3	2.5 ± 1.5 ^{c)}	a)-c): $p<0.011$ b)-c): $p<0.02$

く、13-14試行では、ALR 群>ALS 群の有意差を認めた。選択回数では、ALS 群>CS 群および ALR 群<ALS 群の有意差を認めた。

IV まとめ

以上本研究において、マウスの妊娠9日目に、30%エタノールの5g/kg投与により、神経母細胞であるマトリックス細胞に空胞変性を惹起し、発育障害、乳仔期の運動発達遅延および成熟時の髓鞘形成不全を明らかにした。日齢40のopen-field行動において、外周移動区画数、後肢立ち、グルーミングへのアルコールによる探索行動障害は、豊環境により回復し、また日齢40よりの放射状迷路学習においても、ALR 群がALS 群より正選択数が有意に多く、選択回数が有意に少なかったことより、離乳時以後の豊環境設定は、胎児アルコール症候群の探索行動減少および学習障害に改善効果があることが示唆された。

V 考察

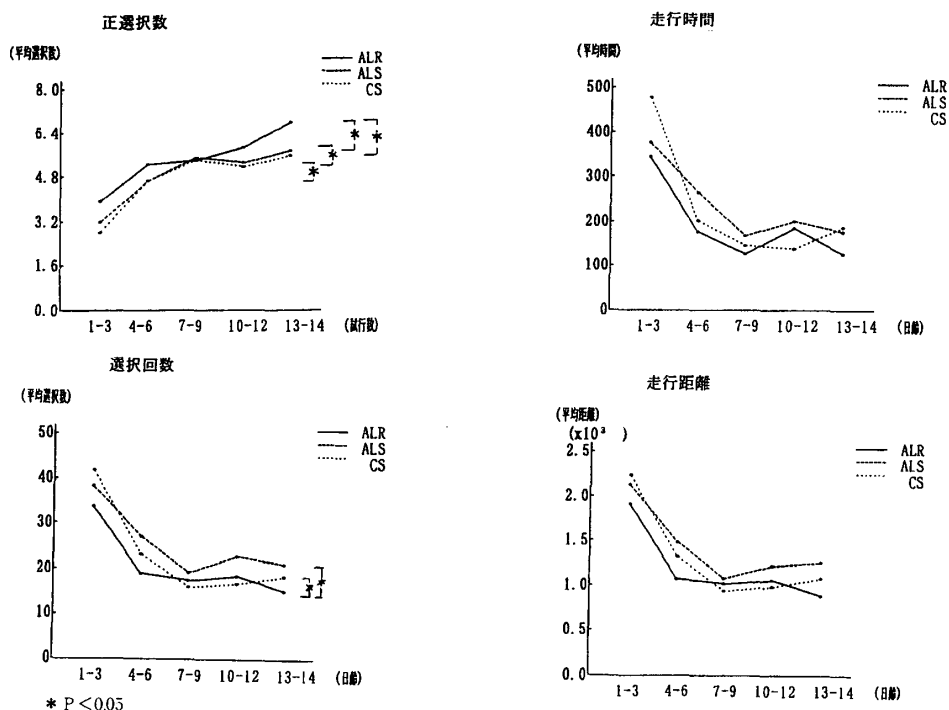
妊娠中のアルコール摂取により、胎児性アル

コール症候群が報告 (Jones) されて以来、脳障害とその修復に関して、動物実験の知見が散見される (Lopez, Bond)。Lopez らはラットを用いて、妊娠中25%エタノール飲料により、出産仔数の低下、生後死亡率の上昇、出生体重・身長低下、運動反射の発達遅延、大脳皮質厚の減少、樹状突起分枝と棘突起の減少を認めたが、これらの障害は生後1か月末には回復したと報告している。

本検討では、胎生9日目にエタノール5g/kg投与後5時間に脳室周囲神経母細胞であるマトリックス細胞のミトコンドリアに空胞変性所見を電子顕微鏡で得ている仔マウスは、成熟時に脳乳頭視床路の髓鞘形成が、対照群と比較し有意の低形成であることを証明した。

胎生9日目は神経細胞産生期にあり、この時期のエタノール投与は、原始神経上皮の細胞死を部分的に強め、後期グリア産生抑制 (Gresens) を介して、後の髓鞘形成不全を来たすことが推察される。FAS の髓鞘形成については、Rosman らは実験的 FAS の21.3%に日齢24より日齢40まで、脳髓鞘形成の著明な低下を認めており、Lancaster も、胎生期より授乳中の飲酒の方が日齢52まで継続する著明な脳髓鞘形成不

図11 放射状迷路課題における正選択数・走行時間・選択回数・走行距離の各群比較



全を報告している。

FAS の行動・学習障害について、多動・過活動などの行動異常に関しては、猿において、胎生期0.6g/kg アルコール投与の FAS の仔は、出産異常、在胎期間、顔面に異常がないにもかかわらず、注意欠陥、神経行動の異常が見られることが報告されている (Schneider)。妊娠中エタノール飲料による成熟時の open-field test において、移動区画数が対照より有意に多いとする報告 (Fernandez) がある一方、移動区画数・後肢立ちいずれも変化を認めないとの報告 (Moloney) も見られる。また岩崎らと Bond は open-field における活動量が増加するが、成熟時には消失すると報告している。他方、胎生期、授乳期いずれのアルコール投与においても 9 週目のラットに探索行動の減少 (Vaglenova) が指摘されており、本検討の open-field テストにおいても、ALS 群の移動区画数、後肢立ち、グルーミングが減少し、離乳後の豊環境飼育により改善されたことより、胎生9日目の神経管形成期のエタノール投与による探索行動の減少と推察された。このように行動学的検索は評価法により異なった結果となるため、日本先天異常学会では、Behavioral Teratology 懇話会において検討が重ねられ、動物を用いた行動の検索ガイドラインが発表されている (谷村ら)。

FAS の障害に対する環境効果についての報告は少ないが、Hannigan らは、4 g/kg エタノールを経口投与された妊娠ラットより生まれた仔は、スチールワイヤーの標準ケージで 6 週間飼育後に歩行失調を来したが、豊環境に 8 匹で同期間飼育した仔には失調を認めず、胎生期のアルコール障害は生後の環境により修復されることを示唆した。

他方 Mothes らは、妊娠マウスの 14-18 日に、1.58 g/kg エタノールを 1 日 2 回経口投与した出産仔は、日齢 36-38 の home-cage activity は増加するが、open-field 行動は減少することを認めている。

本検討の open-field テストにおいて、情動行動である潜時および排便/排尿の回数に、豊環境による効果がなかったことは、Gentsch らも述べているようにマウスの情動行動には Individ-

ual 環境が遺伝や Group-Housing 環境よりも強く影響を及ぼすことが示された。

ALS 群の移動区画数、後肢立ち、グルーミングが減少したことは、胎生 9 日目の神経管形成期のエタノール投与による探索行動の減少と推察され、これらは離乳後の豊環境飼育により改善された。2000 年 Gibson らは、モルモットの妊娠中 4g/kg 投与により生後 12 日目の仔の多動と海馬 CA 1 錐体細胞の 25-30% 減少を報告しており、学習障害との関連を示唆している。胎内でのアルコール摂取が長引くほど、FAS の症状がより強く、よりしばしば特別の教育を必要としており (Autti-Rämö), FAS の子どもは長期にわたる追跡と多面的な支援を要すると思われる。

本検討において、対照群の豊環境飼育では内周探索行動を除いて差を認めなかったことおよび成熟時の髄鞘形成への環境効果については、神経伝達物質を含めた脳機能の回復と脳の構造との関連性とともに関後の検討が望まれる。

参考文献

- Autti-Rämö I (2000) Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero. *Dev Med Child Neurol.* 42: 406-11.
- Bond NW (1981) Prenatal alcohol exposure in rodents: A review of its effects on offspring activity and learning ability. *Austr J Psychol* 33: 331-344.
- Erickson CK, Kochhar A (1985) An animal model for low dose ethanol-induced locomotor stimulation: Behavioral characteristics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 9: 310-314.
- Fernandez K, Caul WF, Haenlein M, Vorhees CV (1984) Effects of prenatal ethanol on homing behavior, maternal responding and open-field activity in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5: 351-6.
- Gentsch C, Lichtsteiner M, Feer H (1982) Behavioural comparisons between individually- and group-housed male rats: effects of novel environments and diurnal rhythm. *Behavioural Brain Res* 6: 93-100.
- Gibson MA, Utters NS, Reynolds JN, Brien JF (2000) Effects of chronic prenatal ethanol exposure on locomotor activity, and hippocampal weight, neurons, and nitric oxide synthase activity of the

- young postnatal guinea pig. *Neurotoxicol Teratol* 22:183-92.
- Gressens P, Lammens M, Picard JJ, Evrard P(1992) Ethanol-induced disturbances of gliogenesis and neurogenesis in the developing murine brain: An in vitro and in vivo immunohistochemical and ultrastructural study. *Alcohol & Alcoholism* 27:219-26.
- Hannigan JH, Berman RF(2000) Amelioration of fetal alcohol-related neurodevelopmental disorders in rats: exploring pharmacological and environmental treatments, *Neurotoxicol Teratol*. 22:103-11.
- 岩崎 庸男・平賀 義裕・古川 聡(1983) 妊娠期アルコール摂取の仔の行動に及ぼす影響～Fischer系ラットによる検討～. *Tsukuba Psychological Research* 5. 17-23.
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP (1973) Pattern of malformation in offspring of chronic alcohol mothers. *Lancet* 1:1267-71.
- Lopez-Tejero D, Ferrer I, LLobera M, Herrero E(1986) Effects of prenatal ethanol exposure on physical growth, sensory reflex maturation and brain development in the rat. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 12:251-60.
- Moloney B, Leonard BE(1984) Pre-natal and post-natal effects of alcohol in the rat-I. Changes in body weight and exploratory activity. *Alcohol* 19:131-6.
- Mothes HK, Opitz B, Werner R, Clausen P(1996) Effects of prenatal ethanol exposure and early experience on home-cage and open field activity in mice. *Neurotoxicol Teratol* 5:351-6.
- Olton DS, Samuelson RJ (1976) Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol. Animal Behavior Processes* 2:97-116.
- Omoto M (1993) New approach in behavioral Teratology—Experimental study on FAS. *Cong. Anom.* 33:15-30.
- Riley E.P(1990) The long-term behavioral effects of prenatal alcohol exposure in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 14:670-673.
- Rosman NP, Malone MJ(1979) Spontaneous reversal of delayed myelinogenesis in experimental fetal alcohol syndrome. *Neurol.* 29:543.
- Sato M, Chen Y, Yamano T, Shimada M (1993) Effects of prenatal ethanol exposure on neurogenesis and postnatal growth and development in mice. *Cong Anom* 33:299-300.
- Sato M(1990) Open-field test in mice — A methodological analysis. *Cong Anom* 30:277.
- Schneider M.L, Roughton E.C, and Lubach G.R(1997) Moderate alcohol consumption and psychological stress during pregnancy induce attention and neuromotor impairments in primate infants. *Child Development* 68:747-59.
- Sidman RL, Angevine JB, Pierce ET (1971) Atlas of the mouse brain and spinal cord. Harvard University Press Cambridge, Massachusetts
- 谷村 孝, 木原隆英 (2003) 神経発生毒性学概論 近畿大学 管理部
- Vaglenova J, Petkov VV(1998) Fetal alcohol effects in rats exposed pre- and postnatally to a low dose of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 22:697-703.